

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1349 号	氏名	姉川 朋行
審査担当者	主査	甲斐 久史	(印)
	副主査	狩水 圭	(印)
	副主査	清川 兼輔	(印)
主論文題目： Effects of Pema fibrate on Reducing Oxidative Stress and Augmenting Angiogenesis in Ischemic Limb Tissue (ペマフィブラートの虚血肢組織における酸化ストレス軽減効果および血管新生促進効果についての検討)			

審査結果の要旨 (意見)

血管外科・循環器内科における重篤な臨床課題であり、重症虚血肢の治療に対して、明るい展望を与える研究である。研究の仮説、方法、結果の解釈、考察のいづれも適切であり、博士論文として申請の価値を有すると考えられた。

今後、上記を詳細に検討し、臨床展開が期待される。

論文要旨

閉塞性動脈硬化症患者の虚血肢組織中では、酸化ストレスが増加していることが示されている。ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α (PPAR α) は、核内転写調節因子のひとつで、酸化ストレスの調節作用が示されている。我々は、選択的 PPAR α 受容体モジュレーターであるペマフィブラートが虚血肢の酸化ストレスを軽減し、組織障害を軽減するかどうかを検討した。

片側後肢虚血手術を施したマウスに、ペマフィブラート溶液 (P-05 群: 0.5mg/kg/日、P-10 群: 1.0mg/kg/日) または対照溶液 (control 群) を経口投与した。術後 7 日目に、虚血肢の活性酸素種 (ROS) 含有量、抗酸化酵素および転写因子の発現量、毛細血管密度を評価した。

P-05、P-10 群では、control 群に比べ組織中の活性酸素量が低下していた。P-10 群では抗酸化に働く転写因子である Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 の組織発現量が control 群に比べ増加したが、抗酸化酵素の組織発現量には各群の間で有意差を認めなかった。虚血肢の救肢率および毛細血管密度は、P-05 および P-10 群で control 群より高かった。

ペマフィブラート投与は虚血肢における酸化ストレス軽減効果および血管新生促進効果を示し、虚血肢の救済に貢献した。